

抗VEGF药物治疗糖尿病性黄斑水肿的研究进展

孔越遑^{1,2*}, 刘 荣^{2#}

¹华北理工大学研究生院, 河北 唐山

²唐山市工人医院眼科, 河北 唐山

收稿日期: 2026年6月15日; 录用日期: 2026年7月9日; 发布日期: 2026年7月16日

摘 要

糖尿病视网膜病变(DR)作为世界第一大致盲性眼底疾病, 发病率仍在不断上升, 严重影响患者的视觉和生活质量。糖尿病黄斑水肿(DME)是DR患者视力受损的主要原因, 具有复杂的病理生理机制, 其中血管内皮生长因子(VEGF)在DR与DME的发病机制中起着举足轻重的作用。因此, 探索应用抗VEGF药物的最新发展尤为重要。本文旨在叙述近年来抗VEGF药物在DME治疗中的研究进展, 分析其作用机制、药代动力学特点, 并基于临床试验数据, 比较其在糖尿病黄斑水肿治疗中的疗效、持久性、治疗周期及安全性, 总结各药物的优势、劣势及适用人群, 并展望未来的研究方向, 以期为临床个体化治疗提供更为全面的参考依据。

关键词

抗VEGF药物, 糖尿病性黄斑水肿, 血管内皮生长因子, 信号通路

Research Advances in Anti-VEGF Therapy for Diabetic Macular Edema

Yueti Kong^{1,2*}, Rong Liu^{2#}

¹Graduate School of North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

²Department of Ophthalmology, Tangshan Workers' Hospital, Tangshan Hebei

Received: June 15, 2026; accepted: July 9, 2026; published: July 16, 2026

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 孔越遑, 刘荣. 抗VEGF药物治疗糖尿病性黄斑水肿的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 1310-1319.
DOI: 10.12677/acm.2026.1672647

Abstract

Diabetic retinopathy (DR) is the leading cause of blindness worldwide, and its incidence continues to rise, severely affecting patients' vision and quality of life. Diabetic macular edema (DME) is the primary cause of visual impairment in patients with DR and involves complex pathophysiological mechanisms, in which vascular endothelial growth factor (VEGF) plays a pivotal role in the pathogenesis of both DR and DME. Therefore, exploring the latest developments in the application of anti-VEGF drugs is particularly important. This article aims to review recent research progress on anti-VEGF drugs in the treatment of DME, analyze their mechanisms of action and pharmacokinetic characteristics, and, based on clinical trial data, compare their efficacy, durability, treatment duration, and safety in the management of diabetic macular edema. It summarizes the advantages, disadvantages, and target patient populations of each drug and outlines future research directions, with the goal of providing a more comprehensive reference for personalized clinical treatment.

Keywords

Anti-VEGF Drugs, Diabetic Macular Edema, Vascular Endothelial Growth Factor, Signaling Pathways

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病性黄斑水肿(Diabetic Macular Edema, DME)是糖尿病性视网膜病变(Diabetic Retinopathy, DR)中最为常见的并发症之一。伴随糖尿病患病率持续攀升, DME 的发生概率也在逐步增加, 既严重影响患者的生活质量, 也给社会医疗系统带来不小的压力[1]。DME 的发生机制较为复杂, 牵扯炎症反应、血管通透性改变、氧化应激以及神经血管单元(Neurovascular Unit, NVU)功能异常等诸多环节[2] [3], 血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)在这一过程中起到核心作用, 其过度表达会破坏血-视网膜屏障(Blood-Retinal Barrier, BRB)并引发异常血管渗漏, 进而造成黄斑区液体积聚, 最终导致患者视力下降[4] [5]。

几十年来 DME 临床诊疗模式有深刻变革, 传统激光光凝术存在一定局限性, 随着 VEGF 在 DME 病理机制中关键作用的揭示, 现在玻璃体内抗 VEGF 药物注射已成为该病一线疗法给患者带来显著视力改善[4] [5]。近年来抗 VEGF 药物的研发持续创新, 在药物分子结构、作用机制、给药频率和疗效持久性等方面取得了重要突破。这些药物通过玻璃体腔注射的方式直接作用于眼内, 高效阻断 VEGF 信号通路、减少血管渗漏、改善黄斑水肿和提高视力[6] [7]。

抗 VEGF 治疗获得临床广泛认可的同时也面临诸多挑战: 部分患者用药后疗效不佳; 反复注射既增加治疗风险又影响患者依从性; 不同药物在疗效维持时间及安全性方面存在差异[5] [7] [8]。本研究系统对比各类抗 VEGF 药物治疗 DME 的临床效果, 为个体化治疗策略的制定提供科学支撑。

2. DME 的病理生理机制与 VEGF 信号通路

2.1. DME

DME 是 DR 最常见的并发症之一, 也是视力丧失重要原因之一[9]。DME 在 2 型糖尿病患者中患病

率呈指数级增长, 目前全球约有 3.82 亿人受到影响, 预计到 2035 年将达到 5.92 亿, 到 2045 年将达到 7.832 亿, 在 22,896 名糖尿病患者中约有 10.2% 患有糖尿病视网膜病变, 6.81% 患有 DME [10]。对 DR 患者的生活质量和社会医疗系统均构成严峻挑战[1]。

DME 发生发展的核心在于高血糖诱导视网膜微血管病变和 BRB 功能障碍[4] [10]。其中 VEGF, 特别是 VEGF-A, 在 DME 病理生理学中发挥重要作用。在高血糖环境下, 视网膜缺血缺氧、炎症反应和氧化应激等因素均可刺激视网膜细胞过量表达 VEGF-A。VEGF-A 与血管内皮生长因子受体 2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2, VEGFR-2) 结合, 激活下游信号通路, 从而增加血管通透性、破坏 BRB, 并促进新生血管生成, 导致黄斑区液体渗漏和积聚导致视力下降[2] [5]。

2.2. VEGF 信号通路

VEGF/VEGFR-2 信号通路是血管生成和血管通透性调控的核心通路。当 VEGF-A 分子与 VEGFR-2 结合后, 会诱导受体二聚化并发生酪氨酸残基自身磷酸化, 从而激活受体酪氨酸激酶活性。磷酸化的 VEGFR-2 作为信号转导平台, 募集并激活多种下游效应蛋白, 包括磷脂酰肌醇 3-激酶(Phosphatidylinositol 3-Kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (Protein Kinase B, AKT) 通路、丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-Activated Protein Kinase, MAPK)通路以及磷脂酶 C γ (Phospholipase C γ , PLC γ) 通路等。

(1) PI3K/AKT 通路: VEGF 激活 PI3K/AKT 通路是其促进血管内皮细胞存活和增殖的关键机制。AKT 激活可以抑制细胞凋亡, 促进细胞周期进展, 从而维持血管内皮细胞增殖和存活, 这对于病理性血管新生至关重要。

(2) MAPK 通路: VEGF 通过激活 MAPK 通路, 特别是 ERK1/2, 促进血管内皮细胞增殖和迁移。ERK1/2 激活可以调节多种基因的表达, 这些基因可参与细胞生长、分化和血管生成。

(3) 血管通透性增加: VEGF 通过多种机制增加血管通透性。它能诱导内皮细胞间紧密连接的破坏, 增加细胞间隙, 从而导致血浆蛋白和液体从血管内渗漏到视网膜组织中, 形成黄斑水肿。

除 VEGF/VEGFR-2 通路, 其他信号通路也与 VEGF 协同作用, 共同调控血管新生和 DME 发生发展。例如, Notch 信号通路、Wnt/ β -catenin 信号通路以及血管生成素(Angiopoietin, Ang)/Tie2 信号通路等都与 VEGF 存在交叉反应, 共同影响血管稳定性和功能。特别是 Ang/Tie2 信号通路, Ang-1 通过激活 Tie-2 受体促进血管稳定。Ang-2 是 Tie-2 受体的拮抗剂, 在高血糖和缺氧等病理条件下显著上调, 抑制 Ang-1 介导的 Tie-2 磷酸化, 削弱血管内皮细胞与周细胞紧密连接, 破坏血管壁完整性, 增加血管通透性, 并使血管对 VEGF 促渗漏作用更加敏感[11]-[13]。因此, Ang-2 与 VEGF-A 协同作用, 共同促进 DME 发生发展, 这种协同作用的发现为 DME 治疗提供了新靶点, 即同时抑制 VEGF-A 和 Ang-2, 有望更有效地稳定血管、减少渗漏, 并延长治疗间隔。

2.3. 其他病理生理机制

除了 VEGF 和 Ang-Tie 信号通路, DME 的病理生理学还涉及其他多种复杂的相互作用:

(1) 炎症反应: DME 被认为是一种低度慢性炎症性疾病。高血糖诱导的炎症反应导致多种炎症细胞因子(如 IL-6、TNF- α 、MCP-1)和趋化因子在视网膜和玻璃体腔内升高[5]。这些炎症介质不仅直接损伤血管内皮细胞, 破坏 BRB, 还可上调 VEGF 的表达, 进一步加剧黄斑水肿。

(2) 氧化应激: 高血糖导致活性氧(ROS)生成增加, 超过抗氧化系统的清除能力, 引起氧化应激。氧化应激损伤视网膜细胞, 包括血管内皮细胞和神经细胞, 并激活多种促炎和促血管生成信号通路, 加剧 DME 的进展[2] [5]。

(3) 神经退行性变: DME 不仅仅是血管疾病, 还伴随着视网膜神经元的损伤和功能障碍。高血糖可

直接导致视网膜神经细胞凋亡和神经胶质细胞功能异常, 表现为神经节细胞层和内核层变薄, 以及视网膜内层紊乱(DRIL)等 OCT 生物标志物改变[3] [5]。神经退行性变可能导致即使黄斑水肿消退, 视力改善也有限。

(4) 血-视网膜屏障(BRB)破坏: BRB 由视网膜血管内皮细胞的紧密连接和视网膜色素上皮(RPE)细胞构成, 其完整性对维持视网膜内环境稳态至关重要[5]。DME 中, BRB 的内外两层均受损, 导致液体和血浆成分渗漏, 是黄斑水肿形成的关键环节。

(5) 其他生长因子: 胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)等其他生长因子也可能参与 DME 的病理过程[4]。

3. 主要的抗 VEGF 药物

3.1. Bevacizumab (贝伐珠单抗)

Bevacizumab 是一种全长人源化单克隆抗体, 分子量约为 149 kDa。它通过结合 VEGF-A, 阻止其与 VEGFR-1 和 VEGFR-2 结合, 从而抑制血管生成, 因此在许多国家和地区被广泛用于 DME 的超适应症治疗[6] [14]。

3.1.1. 临床研究

DRCR Retina Network Protocol T 临床研究表明, Bevacizumab 可有效减少视网膜内液(Intraretinal Fluid, IRF)、视网膜下液(Subretinal Fluid, SRF)体积, 改善患者最佳矫正视力(Best-Corrected Visual Acuity, BCVA), 但 IRF 清除效率、黄斑中心凹高度(Central Subfield Thickness, CST)改善方面均低于 Aflibercept 与 Ranibizumab [15] [16]。从成本效益角度观察的临床研究表明, Bevacizumab 治疗成本较其他抗 VEGF 药物低, 在许多地区被认为是更具成本效益的选择[17] [18]。

3.1.2. 安全性

Bevacizumab 眼部不良事件发生率低, 包括玻璃体出血、眼内压升高等, 整体安全性表现良好[17]。

3.1.3. 小结

Bevacizumab 疗效与安全性均得到广泛评估与证实, 并在 DME 治疗中表现出较高的成本效益。但对于基线 IRF 体积大、CST 高度明显的患者, 视力改善速度相对滞后。适用于基线视力较好、黄斑液体积聚程度较轻、想减轻治疗成本的 DME 患者。

3.2. Ranibizumab (雷珠单抗)

Ranibizumab 是最早获批的抗 VEGF 药物之一, 是一种人源化单克隆抗体 Fab 片段, 分子量为 48 kDa, 与 Bevacizumab 作用机制相似, 但分子量较小, 药物穿透力更强。特异性结合所有活性形式的 VEGF-A (如 VEGF110/121/165), 阻断 VEGF-A 与血管内皮细胞表面的 VEGFR-1、VEGFR-2 受体结合, 从而抑制血管内皮细胞增殖、迁移及血管通透性增加, 减少病理性新生血管生成与黄斑区液体渗漏, 从根源上改善 DME [6] [14]。

3.2.1. 临床研究

RISE 和 RIDE 的 III 期临床试验显示 Ranibizumab 可显著改善 DME 患者 BCVA 和黄斑中心厚度(Central Macular Thickness, CMT) [19]。Protocol T 的临床试验对比 Bevacizumab、Ranibizumab 和 Aflibercept 三种药物长期疗效发现 Ranibizumab 能有效减少 IRF、SRF 且首次注射后较 Bevacizumab 减少 IRF 体积更显著与 Aflibercept 疗效无明显差异。存在 SRF 的患者虽基线视力差, 但用 Ranibizumab 治疗后随访期每月视力均有提高[20]。Ranibizumab 的治疗方案一般包含初始负荷剂量随后依据患者反应采用 PRN 或

T&E 方案, 在真实世界研究里 DME 患者接受的注射次数通常少于临床试验中的推荐次数[21]-[23]。

3.2.2. 安全性

安全性上整体表现良好, 不良反应发生率较低。且因不含抗体 Fc 段, 免疫原性风险较低。

3.2.3. 药物小结

Ranibizumab 的临床疗效与安全性已得到大量研究证实。通过特异性结合 VEGF-A 的作用机制, 在快速改善患者视力、缓解黄斑水肿方面展现出显著优势。Ranibizumab 适用于初治患者或对视力改善有迫切需求的群体, 对于视网膜外丛状层连续性完整且无明显高反射灶、无 SRF 的患者能获得更理想的疗效。但受 Fab 片段结构特性影响, Ranibizumab 在玻璃体腔内半衰期相对较短, 通常需要频繁注射以维持疗效, 从而增加了治疗负担[7], 可能导致患者依从性和规范化治疗欠佳。因此确保规范化注射频率对于维持长期疗效至关重要。

3.3. Aflibercept (阿柏西普)

Aflibercept 是一种重组融合蛋白, 分子量约为 115 kDa, 它是由 VEGFR-1 和 VEGFR-2 胞外结构域与人 IgG1 中 Fc 片段融合形成, 因其能够广泛捕获 VEGF 家族分子被称为“VEGF 陷阱”[6] [14]。它不仅能结合 VEGF-A 所有亚型, 还能结合 VEGF-B 和胎盘生长因子(Placental Growth Factor, PlGF), 可以更广泛地抑制血管生成以及血管渗漏, 对 DME 病理进程起到多靶点干预作用[24] [25]。

3.3.1. 临床研究

VISTA 和 VIVID 研究表明 Aflibercept 能显著改善 DME 患者的 BCVA、CMT 并有效延长注射间隔[19]。一项网络 Meta 分析比较多种抗 VEGF 药物对 DME 患者的疗效, 结果显示 Aflibercept 在改善 CMT 方面更加突出[26]。Chirag D. Jhaveri、Neil M Bressler 等在临床对比中均得出 Aflibercept 较其他一代抗 VEGF 药物允许注射间隔更长[15] [16] [27]。在真实世界研究中, Aflibercept 也展现出优于 Ranibizumab 和 Bevacizumab 的视力改善效果[28]。此外, Aflibercept 治疗 Bevacizumab 抵抗性 DME 患者采用 PRN 或 T&E 方案能实现视力改善和 CMT 下降[29]。

近期 Aflibercept 生物类似药 MYL-1701P 进入临床试验阶段评估其在 DME 患者中疗效和安全性, 这有望降低治疗成本并提高可及性[30]。高剂量 Aflibercept (8 mg)用于治疗对其他抗 VEGF 药物抵抗的 DME 患者, 同时在玻璃体切除术后患者中显示疗效较好[31]。

3.3.2. 安全性

阿柏西普玻璃体腔内注射治疗 DME 的安全性良好, 不良事件发生率较低。药物局部反应较少, 且多为轻度或中度。在全身安全性方面, 一项为期 2 年的回顾性队列研究发现, 接受 Ranibizumab 或 Aflibercept 治疗的 DME 患者肾小球滤过率(Estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR)在 12 个月和 24 个月时均有下降, 提示需要关注长期抗 VEGF 治疗对肾功能的影响[32]。

3.3.3. 药物小结

Aflibercept 的核心优势体现在靶向范围较广、半衰期更长, 能够延长注射间隔时间。其不足之处在于分子量略大, 视网膜穿透性较 Ranibizumab 等 Fab 片段类药物差[19]。该药物适用于希望延长注射间隔、基线视力较差或是对其他抗 VEGF 药物反应不理想的 DME 患者。Aflibercept 整体安全性良好, 但对于伴有严重全身疾病的患者, 应权衡全身血栓栓塞事件的潜在风险。此外, 肾功能不全的 DME 患者可能影响治疗, 需要密切监测。

3.4. Conbercept (康柏西普)

Conbercept 是中国自主研发的重组融合蛋白, 分子量约为 143 kDa, 结构与 Aflibercept 相似, 但在靶点覆盖与亲和力上更具优势, 由 VEGFR-1 中 Ig2 结构域、VEGFR-2 中 Ig3、4 结构域与人 IgG1 中 Fc 片段融合而成, 可结合 VEGF-A、VEGF-B、PlGF 及 VEGF-C, 具有更强的 VEGF 抑制能力与更长的作用时间[20]。

3.4.1. 临床研究

一项网络 Meta 分析根据 OCT 分型对 DME 患者进行了研究, 发现 Conbercept 在所有 DME 亚型中均能实现 CMT 下降, 其中对弥漫性视网膜增厚(Diffuse Retinal Thickening, DRT)型 DME 的疗效更佳[33][34]。另一项比较 Conbercept 与 Ranibizumab 治疗 DME 的临床研究发现, 两组在黄斑水肿改善、视网膜厚度恢复、新生血管消失及眼底出血吸收时间方面无显著差异, 但 Conbercept 在降低 CMT 方面表现出更好疗效[35]。

3.4.2. 安全性

Conbercept 的安全性在临床试验和真实世界应用中得到持续监测, 不良事件发生率低。一项对 Conbercept 治疗 DME 后黄斑区微循环短期影响的研究显示, 治疗后黄斑中心凹视网膜厚度(Foveal Retinal Thickness, FRT)和视网膜外层厚度(Outer Retinal Thickness, PRT)降低, 但未加重黄斑区视网膜缺血, 提示其对眼部血流动力学的影响是可控的[35]-[37]。

3.4.3. 药物小结

Conbercept 在改善黄斑解剖结构和降低 CMT 方面具有优势, 适用于对解剖学改善要求较高或对其他抗 VEGF 药物反应不佳的患者。其多靶点作用机制使其在处理 DME 病理生理方面具有潜力, 对于特定 OCT 分型 DME 患者, 可能提供更优疗效。相较于进口抗 VEGF 药物, Conbercept 具有更高成本效益, 这对于减轻患者和医疗系统经济负担具有重要意义[38]。

3.5. Brolucizumab (布西珠单抗)

Brolucizumab (又称 Beovu)是一种人源化单链抗体片段(scFv), 分子量仅为 26 kDa, 是目前分子量最小的抗 VEGF 药物。于 2019 年获批用于治疗 DME [39][40]。其小分子特性使其在玻璃体腔内能够达到更高的浓度, 并具有更强的组织渗透性[14], 能够更有效地清除视网膜液体, 其作用机制为特异性抑制 VEGF-A 的所有亚型, 通过阻断 VEGF 信号通路抑制新生血管病变增长、减少血管渗漏, 进而快速改善黄斑水肿与患者视力。

3.5.1. 临床研究

布西珠单抗在 DME 治疗中的疗效和持久性已通过 KESTREL 和 KITE 等 III 期临床试验得到证实[19], Brolucizumab 在改善 BCVA 和降低 CMT 方面与 Aflibercept 相似, 并且能够实现更长的注射间隔[40][41], 且 Brolucizumab 高浓度特性使其在消退视网膜积液和降低黄斑中心凹厚度(Central Subfoveal Thickness, CSFT)方面作用更强[42]。对于难治性 DME 患者, Brolucizumab 也具有良好疗效[10][43]。

3.5.2. 安全性

Brolucizumab 局部注射反应较少, 包括结膜出血、眼部疼痛、玻璃体漂浮物和眼内压升高等。在全身安全性方面。由于其分子量极小, 理论上全身暴露量可能更高, 但目前临床数据未观察到显著增加动脉血栓栓塞事件风险[41]。

3.5.3. 药物小结

Brolucizumab 优势在于高穿透性、积液清除高效、注射间隔长, 大幅低于传统抗 VEGF 药物注射频率, 治疗负担低; 劣势是在国内上市时间较短, 针对中国 DME 患者长期疗效与安全性数据仍在积累中。适用人群主要为难治性 DME 患者或希望进一步延长注射间隔、减轻治疗负担的患者。

3.6. Faricimab (法瑞西单抗)

Faricimab 是 DME 治疗领域首个具有突破性的双特异性抗体类抗 VEGF 药物, 分子量约为 150 kDa, 突破传统单靶点干预的局限, 同时作用于靶向 VEGF-A 与 Ang-2 两条关键通路能够更彻底地稳定血管壁完整性、减少血管渗漏[44]-[46], 达到“双重抑制”的治疗效果, 从机制上提升了 DME 治疗效果与持续时长[44]。

3.6.1. 临床研究

Faricimab 在 DME 治疗中的疗效已通过 YOSEMITE、RHINE 等多项 III 期临床试验得到证实[19]。这些研究表明 Faricimab 在改善 BCVA 和降低 CMT 方面不劣于 Aflibercept, 还能实现更长注射间隔[47]。在真实世界数据研究中也进一步印证了 Faricimab 的疗效和持久性, 一项回顾性研究发现 Faricimab 能显著改善 BCVA 和 CMT 指标, 在初治眼中 BCVA 的提升效果更为突出[48]。另一项研究评估了从 Aflibercept 转换为 Faricimab 治疗的 DME 患者, 结果显示患者解剖学和功能学指标均有改善[49] [50]。

3.6.2. 安全性

Faricimab 的安全性已在多项临床试验中得到评估。总体而言, Faricimab 治疗 DME 的安全性良好, 不良事件发生率与单靶点抗 VEGF 药物相近[44] [51]。

3.6.3. 药物小结

Faricimab 的优势在于具备双重靶向机制, 对血管的稳定效果更为彻底, 且注射间隔更长[25] [52] [53]。尽管 Faricimab 药物成本较高, 但凭借比其他抗 VEGF 药物更长的注射间隔, 从长期治疗角度来看对 DME 患者具有良好效益。适用人群主要为需要显著延长注射间隔以提升治疗依从性, 或是对传统抗 VEGF 药物治疗无应答的难治性患者。其局限性在于作为新药临床应用时间较短, 长期安全性与有效性仍需更多真实世界数据支撑。

4. 结论

Bevacizumab、Ranibizumab、Conbercept 和 Aflibercept 作为 DME 第一代和第二代抗 VEGF 药物经大量临床试验已验证了他们卓越的疗效和良好的安全性。Ranibizumab 作为最早广泛应用的药物, 其疗效已通过 RISE/RIDE 等研究得到充分验证, 在视力改善和降低水肿高度方面表现良好[19]。Aflibercept 依托自身血管内皮生长因子/胎盘生长因子(VEGF/PlGF)双重抑制机制相较于 Ranibizumab 在 CMT 降低方面更具优势, 对部分难治性 DME 患者同样具备治疗效果[26]。Conbercept 作为国产创新药物, 通过抑制 VEGF 家族使其在改善 CMT 方面表现突出, 同时针对特定 OCT 分型的患者疗效更明显。但初代药物频繁的注射频率给患者带来了沉重负担。

近年来新型抗 VEGF 药物通过延长注射间隔有效缓解了这一问题, 患者依从性随之提升, 也标志着 DME 治疗正式迈入长效制剂阶段。Faricimab 作为首个双特异性抗体, 通过同时靶向 VEGF-A 和 Ang-2, 保证疗效的同时实现注射间隔延长, 减轻患者治疗负担和就诊频率。Brolucizumab 凭借其高摩尔浓度与分子量小特性, 也实现了更长的注射间隔, 并在快速消退水肿方面表现出色。

然而, DME 治疗仍面临诸多挑战。不同患者对抗 VEGF 药物的反应存在差异, 部分患者可能出现治

疗抵抗或病情复发的现象, 这意味着 DME 的病理生理机制或许不局限于单纯的 VEGF 通路, 患者自身异质性也可能产生影响, 使得单一治疗方案难以覆盖所有患者。长效制剂虽能在一定程度上优化治疗间隔, 却依然无法彻底摆脱注射给药的方式, 且药物成本较高, 进一步限制了它在临床中的普及应用。DME 患者常伴有复杂的并发症, 也可能影响治疗效果。因此, 未来仍需持续探索更有效、持久且个性化的治疗策略。

参考文献

- [1] Subhi, Y., Potapenko, I., Hajari, J.N. and la Cour, M. (2023) Anti-VEGF Treatment of Diabetic Macular Edema in Denmark: Incidence, Burden of Therapy, and Forecasting Analyses. *Journal of Personalized Medicine*, **13**, Article No. 546. <https://doi.org/10.3390/jpm13030546>
- [2] Andrés-Blasco, I., Gallego-Martínez, A., Palos, S.K., Lleó, A., Casaroli, R., Di Lauro, S., *et al.* (2024) Crosstalk between Oxidative Stress, Inflammation, Angiogenesis and Apoptosis in Diabetic Macular Edema. *Acta Ophthalmologica*, **102**. <https://doi.org/10.1111/aos.16075>
- [3] Tatsumi, T. (2023) Current Treatments for Diabetic Macular Edema. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 9591. <https://doi.org/10.3390/ijms24119591>
- [4] Chauhan, M.Z., Rather, P.A., Samarah, S.M., Elhusseiny, A.M. and Sallam, A.B. (2022) Current and Novel Therapeutic Approaches for Treatment of Diabetic Macular Edema. *Cells*, **11**, Article No. 1950. <https://doi.org/10.3390/cells11121950>
- [5] Zhang, J., Zhang, J., Zhang, C., Zhang, J., Gu, L., Luo, D., *et al.* (2022) Diabetic Macular Edema: Current Understanding, Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications. *Cells*, **11**, Article No. 3362. <https://doi.org/10.3390/cells11213362>
- [6] 吴学蕊, 林贞丽, 窦晓燕, 等. 抗 VEGF 药物治疗糖尿病黄斑水肿临床研究进展[J]. 深圳中西医结合杂志, 2017, 27(7): 187-190.
- [7] 谭英, 冯卓蕾. 抗 VEGF 治疗眼底新生血管性疾病的临床研究进展[J]. 临床眼科杂志, 2023, 31(3): 274-278.
- [8] Emami-Naeini, P., Garmo, V., Boucher, N., Fernando, R. and Menezes, A. (2025) Maintaining Driving Vision after Intravitreal Anti-VEGF Therapy in Patients with Neovascular AMD and Diabetic Macular Edema: A Plain Language Summary of Publication. *Therapeutic Advances in Ophthalmology*, **17**, 1-10. <https://doi.org/10.1177/25158414241310274>
- [9] Ishibashi, R., Koshizaka, M., Takatsuna, Y., Tatsumi, T., Yamamoto, S. and Yokote, K. (2024) 16-OR: Preadministration of SGLT2 Inhibitor Reduces Frequency of Anti-Vegf Agent Administration in Patients with Mild Diabetic Macular Edema—A Multicenter Randomized Controlled Open-Label Trial. *Diabetes*, **73**, 16-OR. <https://doi.org/10.2337/db24-16-or>
- [10] Sakini, A.S.A., Hamid, A.K., Alkhuzaie, Z.A., Al-Aish, S.T., Al-Zubaidi, S., Tayem, A.A., *et al.* (2024) Diabetic Macular Edema (DME): Dissecting Pathogenesis, Prognostication, Diagnostic Modalities along with Current and Futuristic Therapeutic Insights. *International Journal of Retina and Vitreous*, **10**, Article No. 83. <https://doi.org/10.1186/s40942-024-00603-y>
- [11] Khan, M., Aziz, A.A., Shafi, N.A., *et al.* (2020) Targeting Angiopoietin in Retinal Vascular Diseases: A Literature Review and Summary of Clinical Trials Involving Faricimab. *Cells*, **9**, Article No. 1869.
- [12] Chen-Li, G., Martinez-Archer, R., Coghi, A., Roca, J.A., Rodriguez, F.J., Acaba-Berrocal, L., *et al.* (2024) Beyond VEGF: Angiopoietin-Tie Signaling Pathway in Diabetic Retinopathy. *Journal of Clinical Medicine*, **13**, Article No. 2778. <https://doi.org/10.3390/jcm13102778>
- [13] Foxton, R.H., Uhles, S., Grüner, S., Revelant, F. and Ullmer, C. (2019) Efficacy of Simultaneous VEGF-A/ANG-2 Neutralization in Suppressing Spontaneous Choroidal Neovascularization. *EMBO Molecular Medicine*, **11**, EMM201810204. <https://doi.org/10.15252/emmm.201810204>
- [14] Hang, A., Feldman, S., Amin, A.P., Ochoa, J.A.R. and Park, S.S. (2023) Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapies for Retinal Disorders. *Pharmaceuticals*, **16**, Article No. 1140. <https://doi.org/10.3390/ph16081140>
- [15] Roberts, P.K., Vogl, W., Gerendas, B.S., Glassman, A.R., Bogunovic, H., Jampol, L.M., *et al.* (2020) Quantification of Fluid Resolution and Visual Acuity Gain in Patients with Diabetic Macular Edema Using Deep Learning: A Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmology*, **138**, Article No. 945. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.2457>
- [16] Bressler, N.M., Odia, I., Maguire, M., Glassman, A.R., Jampol, L.M., MacCumber, M.W., *et al.* (2019) Association between Change in Visual Acuity and Change in Central Subfield Thickness during Treatment of Diabetic Macular Edema in Participants Randomized to Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab: A Post Hoc Analysis of the Protocol

- T Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmology*, **137**, Article No. 977. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2019.1963>
- [17] Boz, A.A.E. (2024) Comparison of Costs of Bevacizumab, Ranibizumab, and Aflibercept in Loading Dose Administration for Diabetic Macular Edema Treatment: Observational Cost Analysis. *European Eye Research*, **4**, 85-89. <https://doi.org/10.14744/eer.2023.55265>
 - [18] 刘佳, 蒋亚文, 倪惟一, 等. 抗 VEGF 类药物与传统激光疗法用于治疗糖尿病性黄斑水肿的药物经济学评价[J]. 中国药理学杂志, 2020(5): 402-407.
 - [19] Mandava, N.K., Kuriyan, A.E., Ho, A.C., Hsu, J., Regillo, C.D. and Klufas, M.A. (2024) Enhanced Durability and Evolution of Retreatment Criteria of Intravitreal Antivascular Endothelial Growth Factor Agents for Diabetic Macular Edema. *Current Opinion in Ophthalmology*, **35**, 197-204. <https://doi.org/10.1097/icu.0000000000001037>
 - [20] Liu, Z., Zheng, X. and Li, H. (2025) Recent Advances in the Study of Conbercept for Diabetic Macular Edema. *International Journal of Retina and Vitreous*, **11**, Article No. 112. <https://doi.org/10.1186/s40942-025-00738-6>
 - [21] Mehta, H., Gabrielle, P., Hashimoto, Y., Kibret, G.D., Arnold, J., Guillaumie, T., et al. (2024) One-Year Anti-VEGF Therapy Outcomes in Diabetic Macular Edema Based on Treatment Intensity. *Ophthalmology Retina*, **8**, 872-879. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2024.04.008>
 - [22] Kuo, B.L., Tabano, D., Garmo, V., et al. (2024) Long-Term Treatment Patterns for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology Retina*, **8**, 1074-1082.
 - [23] Li, S., Pan, J., Xu, Y., Dai, Z. and Fang, Q. (2025) Exploring the Factors Influencing the Timely Intravitreal Anti-VEGF Treatment in Patients with Diabetic Macular Edema: A Qualitative Interview Study Using the COM-B Model. *BMC Health Services Research*, **25**, Article No. 302. <https://doi.org/10.1186/s12913-025-12379-4>
 - [24] 李晓蕊, 郭青龙, 卢娜. VEGFA/VEGFR2 作用于血管内皮细胞途径及其抑制剂研究进展[J]. 药物生物技术, 2016, 23(3): 274-278.
 - [25] Liberski, S., Wichrowska, M. and Kocięcki, J. (2022) Aflibercept versus Faricimab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Diabetic Macular Edema: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 9424. <https://doi.org/10.3390/ijms23169424>
 - [26] 丁珊, 吴美初, 邢尧, 等. 玻璃体腔注射不同抗 VEGF 药物治疗糖尿病性黄斑水肿的有效性和安全性: 一项贝叶斯网状 Meta 分析[J]. 中医眼耳鼻喉杂志, 2023, 13(1): 1-6.
 - [27] Jhaveri, C.D., Glassman, A.R., Ferris, F.L., Liu, D., Maguire, M.G., Allen, J.B., et al. (2022) Aflibercept Monotherapy or Bevacizumab First for Diabetic Macular Edema. *New England Journal of Medicine*, **387**, 692-703. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2204225>
 - [28] Whitmore, J.R., Thompson, S.L. and Harrington, D. (2025) Efficacy of Intravitreal Anti-VEGF Agents in Diabetic Macular Edema: A Real-World Cohort Analysis. *Advanced Journal of Biomedicine & Medicine*, **13**, 383-398. <https://doi.org/10.18081/ajbm.2025.4.383>
 - [29] Yozgat, Z., Isik, M.U. and Sabaner, M.C. (2024) One-Year Outcomes of Aflibercept in Treat-and-Extend versus Pro Re Nata Regimens for Bevacizumab-Resistant Diabetic Macular Edema: A Real-World Study. *Ophthalmology and Therapy*, **14**, 169-181. <https://doi.org/10.1007/s40123-024-01067-x>
 - [30] Bressler, S.B., Barve, A., Ganapathi, P.C., Beckmann, K., Apte, R.S., Marcus, D.M., et al. (2024) Aflibercept Biosimilar MYL-1701P vs Reference Aflibercept in Diabetic Macular Edema: The INSIGHT Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmology*, **142**, Article No. 952. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2024.3458>
 - [31] Kashiwagi, I., Nonaka, R., Sasaki, S., Yamamoto, T., Yasuda, K. and Shimura, M. (2025) Efficacy of Aflibercept (8 mg) for Diabetic Macular Edema in Vitrectomized Eyes Refractory to the Other Anti-VEGF Drug Therapies: A Report of Three Cases. *International Medical Case Reports Journal*, **18**, 465-471. <https://doi.org/10.2147/imcrj.s512953>
 - [32] Fang, Y., Lai, I.P., Lai, T., Chen, T., Yang, C., Ho, T., et al. (2023) Long-Term Change in Renal Function after Intravitreal Anti-VEGF Treatment for Diabetic Macular Edema: A 2-Year Retrospective Cohort Study. *Ophthalmology and Therapy*, **12**, 2977-2988. <https://doi.org/10.1007/s40123-023-00771-4>
 - [33] Yao, J., Huang, W., Gao, L., et al. (2024) Comparative Efficacy of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor on Diabetic Macular Edema Diagnosed with Different Patterns of Optical Coherence Tomography: A Network Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **19**, e0304283.
 - [34] 田涛, 姚晓喜, 彭婧利, 等. 不同抗 VEGF 药物治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效及其与 OCT 分型的关系[J]. 国际眼科杂志, 2023, 23(6): 991-995.
 - [35] 安琪, 高健, 廖荣丰. 抗 VEGF 治疗糖尿病性黄斑水肿短期内黄斑区视网膜厚度光感受器层连续性及血流密度变化[J]. 安徽医学, 2020, 41(5): 515-518.
 - [36] 任晓慧, 高自清. OCTA 观察糖尿病性黄斑水肿经抗 VEGF 治疗后黄斑区视网膜厚度和血流的变化[J]. 临床眼

- 科杂志, 2020, 28(3): 202-205.
- [37] 邱煦, 窦宏亮, 陈凤华. 玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物治疗 DME 对黄斑区微循环的短期影响[J]. 国际眼科杂志, 2021, 21(8): 1473-1478.
- [38] Chen, L., Chen, M. and Huang, W. (2025) Comparative Efficacy and Safety of Anti-VEGF Agents with and without Laser Therapy for Diabetic Macular Edema: A Network Meta-Analysis. *European Journal of Ophthalmology*, **35**, 2347-2360. <https://doi.org/10.1177/11206721251350017>
- [39] CADTH (2023) Brolucizumab (Beovu). *Canadian Journal of Health Technologies*, **3**, issue 2. <https://doi.org/10.51731/cjht.2023.566>
- [40] 胡可可, 吴桐, 惠延年, 等. 新型小分子抗 VEGF 药物 Brolucizumab 治疗糖尿病性黄斑水肿的研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2022, 22(8): 1277-1280.
- [41] Rzyczyniok, P. and Rasińska, A. (2025) Next-Generation Long-Acting Anti-VEGF Therapies for the Treatment of Diabetic Macular Edema. *Quality in Sport*, **40**, Article No. 59606. <https://doi.org/10.12775/qs.2025.40.59606>
- [42] RübSam, A., Hössl, L., Rau, S., Böker, A., Zeitz, O. and Joussen, A.M. (2024) Real-World Experience with Brolucizumab Compared to Aflibercept in Treatment-Naïve and Therapy-Refractory Patients with Diabetic Macular Edema. *Journal of Clinical Medicine*, **13**, Article No. 1819. <https://doi.org/10.3390/jcm13061819>
- [43] Hirano, T., Kumazaki, A., Tomihara, R., Ito, S., Hoshiyama, K. and Murata, T. (2023) Evaluating Initial Responses to Brolucizumab in Patients Undergoing Conventional Anti-VEGF Therapy for Diabetic Macular Edema: A Retrospective, Single-Center, Observational Study. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 10901. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37726-5>
- [44] Agostini, H., Abreu, F., Bauma, C.R., Chang, D.S., G. Csaky, K., Demetriades, A.M., *et al.* (2024) Faricimab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Diabetic Macular Edema: From Preclinical Studies to Phase 3 Outcomes. *Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **262**, 3437-3451. <https://doi.org/10.1007/s00417-024-06531-9>
- [45] Ferro Desideri, L., Traverso, C.E., Nicolò, M. and Munk, M.R. (2023) Faricimab for the Treatment of Diabetic Macular Edema and Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Pharmaceutics*, **15**, Article No. 1413. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15051413>
- [46] Zolotarev, A.V., Karlova, E.V., Balandina, E.V., Zubkova, E.Y., Grishina, E.E., Zamytskiy, E.A., *et al.* (2024) Dual Inhibition of VEGF-A and Angiopoietin-2 in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Diabetic Macular Edema. *Russian Annals of Ophthalmology*, **140**, Article No. 100. <https://doi.org/10.17116/oftalma2024140061100>
- [47] Shimura, M., Kitano, S., Ogata, N., Mitamura, Y., Oh, H., Ochi, H., *et al.* (2023) Efficacy, Durability, and Safety of Faricimab with Extended Dosing Up to Every 16 Weeks in Japanese Patients with Diabetic Macular Edema: 1-Year Results from the Japan Subgroup of the Phase 3 YOSEMITE Trial. *Japanese Journal of Ophthalmology*, **67**, 264-279. <https://doi.org/10.1007/s10384-023-00979-8>
- [48] Murao, F., Yanai, R., Kusuhara, S., Abe, Y., Shimura, M., Ohara, H., *et al.* (2025) Visual Outcomes and Anatomical Biomarkers of Faricimab for Diabetic Macular Edema in the J-CREST Real-World Comparison of Naïve and Treated Eyes. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 36628. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-20300-6>
- [49] Pichi, F., Abdi, A., Aljneibi, S., El Ghrably, I., Agarwal, A. and Ghazi, N.G. (2024) Switch to Faricimab after Initial Treatment with Aflibercept in Eyes with Diabetic Macular Edema. *International Ophthalmology*, **44**, Article No. 275. <https://doi.org/10.1007/s10792-024-03226-2>
- [50] Huber, K.L., Stino, H., Steiner, I., Fuchs, P., Goldbach, F., Mai, J., *et al.* (2024) Real-World Outcomes after Switch from Aflibercept to Faricimab in Eyes with Diabetic Macular Edema. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **65**, Article No. 46. <https://doi.org/10.1167/iovs.65.14.46>
- [51] Shimura, M., Sasaki, S., Nonaka, R., Kashiwagi, I., Yasuda, K., Noma, H., *et al.* (2024) Changes in Aqueous Angiopoietin-1/2 Concentrations during the Induction Phase of Intravitreal Faricimab Injections for Diabetic Macular Edema. *Translational Vision Science & Technology*, **13**, Article No. 35. <https://doi.org/10.1167/tvst.13.12.35>
- [52] Watkins, C., Paulo, T., Bühner, C., Hlekamp, N.M. and Bagijn, M. (2023) Comparative Efficacy, Durability and Safety of Faricimab in the Treatment of Diabetic Macular Edema: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *Advances in Therapy*, **40**, 5204-5221. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02675-y>
- [53] Shimura, M., Kitano, S., Muramatsu, D., Fukushima, H., Takamura, Y., Matsumoto, M., *et al.* (2019) Real-World Management of Treatment-Naïve Diabetic Macular Oedema in Japan: Two-Year Visual Outcomes with and without Anti-VEGF Therapy in the STREAT-DME Study. *British Journal of Ophthalmology*, **104**, 1209-1215. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2019-315199>